

## 2,6-lutidineの包接化合物形成による尿中尿素窒素排泄の増加

著者	稲垣 喜代司
号	496
発行年	1968
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/18465">http://hdl.handle.net/10097/18465</a>

氏 名 ( 本 籍 )                    い な                    が き                    き                    ょ                    し  
   稲                    垣                    喜 代 司

学 位 の 種 類                    医                    学                    博                    士

学 位 記 番 号                    医   博   第   4   9   6   号

学位授与年月日                    昭 和   4   3   年   3   月   2   6   日

学位授与の要件                    学位規則第 5 条第 1 項該当

研究科専門課程                    東北大学大学院医学研究科  
   ( 博士課程 ) 内科学専攻

学位論文題目                    2 , 6 - lutidine の包接化合物形成による  
   尿中 尿素窒素排泄の増加

( 主 査 )

論文審査委員 教授 鳥 飼 龍 生 教授 橋 本 虎 六

教授 穴 戸 仙太郎

教授 菊 地 吾 郎

# 論 文 内 容 要 旨

## 緒 言

尿中尿素排泄の動態に関して、Van Slyke等がclearanceを導入して以来、腎臓の機能に関して多くの知識がもたらされたが、尿素は動物の組織を容易に拡散するため、現在も尿素排泄の動態については不明の点が多い。一方、W. Schlenk Jr. が包接化合物という言葉を用い、更に H. Bengen が、尿素と octanol から成る針状結晶を分離して以来、この系統の化合物は応用面から注目をひくようになり、又化学結合の種類に関しても新しい分野を提供した。その後の研究で、2,6-lutidin の1分子は、2分子の尿素と結合することが分り、この包接化合物の guest molecule と host molecule の間に働く力は、Van der Waals の力によると考えられた。他方、Schmidst-Nielsen や Bray 等により、腎に於ける尿素の濃度は、皮質から乳頭部に向つて増加し、最高濃度は腎髄質の内帯にあると報告されている。この事実に基づき、尿細管に於ける尿素と2,6-lutidineの間には、Van der Waals の力が働き、尿素の移動は制限されて、その結果、尿中尿素の排泄が促進されるに充分であろうと考えられた。筆者は、2,6-lutidine を用いて尿中尿素の排泄に関する実験を行い、又その異性体 2,3- 2,4- 2,5-lutidine 及び  $\alpha$ -picoline が尿素と包接化合物を作らないことに注目して、これ等を、2,6-lutidine の対照として実験に用いた。

## 実 験 方 法

第一に利尿実験として、10 kg 前後の雑種雌成犬5頭をえらび、前もつて会陰を切開しておき傷が治癒してから実験に使用した。投与する試薬、即ち 2,3- 2,4- 2,5- 2,6-lutidine 及び  $\alpha$ -picoline と対照実験の6種を5頭の犬と組合せて30回の実験を行つた。点滴用硝子瓶中の1% urea saline は、ポンプにより、流出速度 0.1 ml/kg/min で1時間30分の間、肘静脈に注入し、次いで1時間30分、前記試薬の1% urea saline 溶液に切りかえ、その後3時間、再びもとの1% urea saline を同じ速度で注入した。この間、30分間隔で採尿と採血を行い、これを尿素窒素の分析に用いた。これから求めた30分毎の尿量の変化、血中尿素窒素、尿中尿素窒素の値から、5頭の犬に於ける各試薬投与に対する次のような表、即ち、(1)尿量の変化、(2)尿中尿素の変化、(3)30分間の尿中尿素窒素排泄量、(4)血中尿素窒素の変化(5)urea clearanceを得た。

次に灌流実験としては、雑種成犬を用い、自己又は交叉灌流法で行つた。犬の下腹部正中線を開いて尿管の下端からカテーテルを入れ、左右別に採尿が出来るようにし、又、左背部から開いて左腎動脈を見つけ、自己の股動脈、又は供血犬の頸動脈から出た血液を用いて、Dale-Schuster 型 pump により、左腎を一定圧で灌流するようにし、尿量、灌流量、灌流圧及び血圧

を測定した。実験に先立ち、経口的に水を飲ませるか、又はリンゲル氏液の静脈内注入により利尿をつけ、0.5% urea saline を  $0.1 \text{ ml/kg/min}$  の割合で、受血犬の静脈又は左腎動脈に持続注入し、更に1~1.5%に調整した2,6-lutidineの1% urea saline 溶液を  $0.1 \text{ ml/min}$  の割合で、直接左腎動脈に注入して、尿素と2,6-lutidineの相互作用を実験した。

## 実 験 結 果

利尿実験に於ける尿量は、1% urea saline の注入につれて次第に増加し、3時間以後著明な増減は見られなかつた。2,6-lutidineを投与した例では、対照実験に比べて極めて著明な尿量の増加が起り、2,6-lutidineの注入中止後は、対照実験と似た様相を示した。 $\alpha$ -picoline 2,3-lutidine ではむしろ尿量の抑制的傾向があり、又2,4-2,5-lutidine も抑制的傾向にあるが、後者は、注入中止後、逆に尿量の増加が見られた。尿中尿素窒素の濃度には、明らかな特徴が見られず、単に尿量と逆の関係を示す程度である。尿中尿素窒素排泄量に関して、 $\alpha$ -picoline, 2,3-lutidine は、対照実験と類似し、2,4-2,5-lutidineでは、注入中、尿中尿素窒素排泄の増加は認められず、これに反して2,6-lutidineの持続注入中には、尿量の増加を伴つた尿中尿素窒素排泄の極めて著るしい増加を生じた。血中尿素窒素濃度の変化は、何れも類似した値であつた。urea clearance は、 $\alpha$ -picolineと2,3-lutidine では、対照実験と略同じ傾向にあり、2,4-2,5-lutidineの注入中にはclearanceの低下を来したが、2,6-lutidine 注入中には著明な増加が見られた。次に灌流実験では、灌流を開始すると同時に、たとえ経口的に水を飲ませたり、生理食塩水又はリンゲル氏液を静脈に注入して利尿をつけておいても、灌流側に利尿の抑制が見られる。この場合に、0.5% urea saline を、 $0.1 \text{ ml/kg/min}$  の割合で、静脈又は灌流側腎動脈内に持続注入して尿素を負荷すると、今まで抑制されていた灌流側の利尿が始まる。こゝで、灌流側腎動脈に直接2,6-lutidine を注入すると、更に著明な利尿を生じ、注入を止めると利尿は低下する。即ち、2,6-lutidine が尿素の負荷の下で、強い利尿作用を示すことは疑問の余地がない。

## 考 察

試験管内で、2,6-lutidineを尿素溶液に加えると白色針状の結晶を生じる。又一方、counter current機構によつて尿の濃縮が行われ、更に腎組織に於ける尿素の濃度は、腎乳頭部の種々のsectionによつて異なり、乳頭部尖端で最高濃度に達すると報告されている。このことより、実験に於ける尿量と尿素窒素排泄の増加は、尿細管に於ける尿素と2,6-lutidineの間にVan der Waalsの力が作用して起るのであらうと考えられ、更に交叉灌流実験により、2,6-lutidine の利尿作用及び尿中尿素排泄の効果は、中枢神経を介するADH分泌の抑制によるものではないと考えられる。

以上の研究結果から、包接化合物は、今までの利尿剤と異なる新しい機構の利尿剤を開発する手がかりとなるであらうということ、動物体内での尿素の動態に関する研究に於て、新しい手段として利用出来るという点で、今後、重要な物質となる可能性があると思われる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

利尿について現在までに確立した考え方は、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 、水の再吸収抑制に基いており、この上に各々の利尿剤が発展して来たものである。本論文は、包接化合物形成という新しい考えの上に立つて、利尿に関する基本的な問題を薬理学的に明らかにし、且つその臨床応用にまで可能性を開拓したものである。

生体組織に於ける尿素は、 $\text{CO}_2$ と同様に極めて自由な動きをとるためにその排泄の様相はとらえ難く、これまで受動的移動といわれながら他方能動的移動も否定出来ない事実が報告されている。この事実に対し、Schlenkにより発見され、化学結合的にも興味のある包接化合物の中で、特にguestになる分子をhostになる尿素分子が囲んで作る包接化合物に注目し、その分子間に働く作用がVan der Waalsの力であり、この力がそれ程強くない結合であることを用いて2,6-lutidineを選び、犬に負荷した尿素の排泄にこれがどのような効果を示すかを検討し、対照には、尿素と包接化合物を作らない異性体即ち、 $\alpha$ -picoline, 2,3, 2,4 - 2,5-lutidineを使用して実験を行つた。この結果、2,6-lutidineにのみ著明な利尿作用が起り、同時に尿中尿素排泄の増加を生じた。この事実を更に犬を用いた自己灌流法及び交叉灌流法で、直接腎動脈に注入することにより、確実に証明した。

この新しい知見は、尿細管に於ける尿素分子の移動を包接化合物という化学的により大きな分子にまとめあげて、受動的であるだけに自由な尿素の動きに制限を加えることが出来、尿素排泄の様相を知る薬理学的手段とすることが出来た。又他方、尿中尿素排泄の増加を伴う利尿作用という事実に基づいて、従来の利尿機序とは全く異つた機構による新しい利尿剤を開拓することが出来るであろうという可能性を得たことで、基礎研究並びにその臨床応用の両面にわたり優れた研究である。

よつて本論文は、優に学位授与に値する研究であると認める。